

Dose densa de doxorrubicina e ifosfamida em pacientes com sarcomas de partes moles e análise de ezrina como fator prognóstico

Doxorubicin and ifosfamide dense dose in patients with soft tissue sarcomas and analysis of ezrin as a prognostic factor

Gustavo Fernandes Godoy Almeida,¹ Gilberto de Castro Jr.,¹ Igor Moysés Longo Snitcovsky,¹ Sheila Aparecida Siqueira,² Eduardo Hiroshi Akaishi,³ Olavo Pires de Camargo,⁴ Cláudia Regina Guedes Oliveira,⁵ Miriam Hatsue Honda Federico¹

¹ Serviço de Oncologia Clínica, Instituto de Radiologia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, Brasil. Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 Cerqueira Cesar São Paulo/SP Brasil CEP: 05403-900.

² Serviço de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, Brasil. Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 Décimo andar Cerqueira Cesar São Paulo/SP Brasil CEP 05403-010.

³ Terceira Clínica Cirúrgica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, Brasil. Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 Oitavo andar Cerqueira Cesar São Paulo/SP Brasil CEP 05403-010.

⁴ Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, Brasil. R. Dr. Ovídio Pires de Campos, 333 Cerqueira Cesar São Paulo/SP Brasil CEP 05403-010.

⁵ Laboratório de Anatomia Patológica do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, Brasil. R. Dr. Ovídio Pires de Campos, 333 Oitavo andar Cerqueira Cesar São Paulo/SP Brasil CEP 05403-010.

➤ UNITERMOS

sarcoma de partes moles, quimioterapia, dose densa, doxorrubicina, ifosfamida, sobrevida, ezrina.

➤ KEY WORDS

Soft tissue sarcoma, dose dense, chemotherapy, doxorubicin, ifosfamide, survival, ezrin.

■ RESUMO

Objetivos: Avaliar eficácia e segurança de quimioterapia (QT) em dose densa (DD) em sarcomas de partes moles de alto grau e testar ezrina como fator prognóstico.

Métodos: Três ciclos de doxorrubicina (DOXO) 30mg/m² D1-3, 14/14 dias, seguidos por três ciclos de ifosfamida (IFO) 2,5g/m² em duas horas, D1-5, 21/21 dias, todos os ciclos com suporte de filgrastima por sete dias. A ezrina foi avaliada por imunohistoquímica.

Resultados: Incluídos 20 pacientes, 13 metastáticos, idade mediana 39 anos (25-60), receberam DOXO e IFO com intensidade mediana de dose 42 mg/m²/sem e 3,6 g/m²/sem, respectivamente. Observamos toxicidades G3/4 em 18 pacientes e taxa de resposta 15% avaliada pelo RECIST. Observamos sobrevida mais longa em pacientes com idade até 45 anos, doença localizada e histologia sinovial e uma tendência de sobrevida mais longa em pacientes ezrina-positivos.

Conclusões: QT DD não deve ser empregada rotineiramente, mas estratégia sequencial pode ser explorada em pacientes selecionados, com doses mais baixas. O papel da ezrina como marcador prognóstico deve ser confirmado em população maior de pacientes.

■ ABSTRACT

Aims. To explore activity/safety of front-line dose-dense (DD) chemotherapy in high-grade soft tissue sarcoma (STS) patients and to test ezrin as a prognostic factor.

Methods. The protocol consisted of three cycles of doxorubicin (DOXO) 30mg/m² on days 1-3 every 2 weeks, followed by three cycles of ifosfamide (IFO) 2.5g/m² two hours a day on days 1-5 every 3 weeks, all six cycles with GCSF support (seven days). Ezrin was assessed immunohistochemically.

Results. Twenty patients, 13 with metastatic and seven with locally advanced disease, median age 39 years (25-60), received median dose intensities of 42mg/m²/week and 3.6g/m²/week for DOXO and IFO, respectively. Grade 3/4 toxicities occurred in 18 patients and response rate was

➤ RECEBIDO: 16/02/2012 | ACEITO: 05/03/2012

15% (3 of 20) by RECIST. Longer survivals were observed among those patients younger than 45 years with locally advanced disease and synovial histology and a trend towards longer survival was observed among ezrin-positive patients.

Conclusions. This dose-dense schedule should not be routinely used; however, a sequential strategy with DOXO and IFO may benefit selected patients and should be further explored with lower doses. The role of ezrin as a prognostic marker should be confirmed in a larger group of patients.

■ INTRODUÇÃO

Sarcomas de partes moles (SPM) de alto grau avançados apresentam prognóstico reservado. Nessa população, doxorubicina (DOXO) isolada pode ser considerada padrão, já que esquemas de poliquimioterapia incluindo a DOXO apresentaram maior incidência de eventos adversos, sem incremento em sobrevida.¹ Todavia, considerando que pacientes com SPM mantêm resposta à ifosfamida (IFO) após falha à DOXO,² a abordagem sequencial surge como alternativa de maximizar o benefício do tratamento, com melhor tolerância, antes do desenvolvimento de resistência. Nesse cenário, a estratégia sequencial de dose densa (DD) potencializando o tratamento já havia demonstrado levar a ganho de sobrevida em pacientes com câncer de mama.³

Em sarcomas de partes moles, o uso dessa estratégia de DD de DOXO e IFO já havia sido descrita em dois estudos publicados de fase II, sendo a IFO em infusão contínua, demonstrando que o protocolo é factível, com toxicidade manejável,⁴ porém, sem ganho de sobrevida em relação à DOXO isolada no braço controle.⁵ Nesse estudo, o que pode ter obscurecido um potencial benefício no braço experimental foi a inclusão de uma população heterogênea de pacientes. Fala a favor de nossa hipótese os dados de uma metanálise de adjuvância nessa população, mostrando benefício restrito para pacientes expostos a ambos os agentes.⁶

Na área de fatores prognósticos, dados sugerem que pacientes com SPM com positividade para a ezrina apresentam prognóstico desfavorável.⁷ A ezrina é uma proteína da família ERM (ezrina, radixina, moesina) associada ao citoesqueleto celular envolvida com a interação com a matriz extracelular, com outras células, com sinalização via tirosina quinase, transdução e apoptose.^{8,9} Expressão aumentada de ezrina tem se correlacionado com maior capacidade metastática de células de rhabdomyosarcoma.¹⁰ Em outro estudo, a ezrina demonstrou-se essencial para o desenvolvimento de metástases e sobrevivência de um modelo animal de osteossarcoma.¹¹

Aqui estudamos a atividade e a segurança de um esquema ambulatorial de quimioterapia com dose densa e sequen-

cial de DOXO e IFO em pacientes adultos portadores de SPM de alto grau. Tentamos confirmar se a ezrina seria capaz de identificar aqueles pacientes com pior prognóstico. O objetivo primário do estudo foi taxa de resposta (TR) avaliada pelo RECIST.¹² Objetivos secundários foram sobrevida global (SG), sobrevida livre de progressão (SLP), segurança e adesão ao tratamento. O perfil de toxicidade foi categorizada de acordo com o *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* versão 2.0.

■ PACIENTES E MÉTODOS

SELEÇÃO DE PACIENTES

Este estudo incluiu pacientes metastáticos (META) ou localmente avançados (LOCA), virgens de tratamento sistêmico. Foram considerados elegíveis pacientes com idade de 18 a 60 anos, com pelo menos uma lesão mensurável, desempenho clínico de acordo com o *ECOG* de 0-2, funções medular, hepática, renal e cardíaca adequadas (neutrófilos > 1000 e fração de ejeção do ventrículo esquerdo > 55%). Os pacientes com mesotelioma maligno, os tipos de juvenis do rhabdomyosarcoma, neuroblastoma, *PNET*/Ewing, carcinossarcoma, e tumor estromal gastrointestinal (*GIST*) foram considerados inelegíveis. O protocolo foi revisto e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa para Análise de Projetos da Universidade de São Paulo e o estudo foi conduzido de acordo com as boas práticas clínicas. Todos os participantes foram orientados sobre os procedimentos e forneceram o consentimento informado.

DESENHO DO ESTUDO

Toda a quimioterapia (QT) foi administrada em caráter ambulatorial. Três ciclos de 30 mg/m²/dia de DOXO em bolus, nos dias 1-3, a cada 14 dias, foram seguidos por três ciclos de IFO na dose de 2,5 g/m²/dia, em infusões diárias de duas horas, nos dias 1-5, a cada 21 dias. A mesna foi administrada em dose equimolar à IFO em duas metades, administradas imediatamente antes e 4 horas após a IFO. Cada ciclo foi seguido por filgrastima 300 mcg/dia por 7 dias. Ecocardiogramas e exames de imagem do tumor primário e das metástases (tomografia e/ou ressonância nuclear magnética) foram realizados antes do tratamento, entre os ciclos de DOXO e IFO e após o último ciclo de IFO. A dose da QT foi reduzida em 20% quando da presença de toxicidade não-hematológica graus 3/4 ou hematológica grau 4.

■ ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Gustavo Fernandes Godoy Almeida - Ónkos Clínica de Oncologia - R. Antônio Camilo Dias, 100 Madalena - Recife/PE Brasil - CEP 50720-585 - Fone: 081 21290150 Fax: 081 21290151 - E-mail: godoy.onco@gmail.com - Dados previamente publicados em: Sarcoma 2011;2011;984340

ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Seriam necessários 39 pacientes para atingir 80% de poder estatístico com nível de significância de $p < 0,05$ para detectar um aumento de 20% da TR esperada de 30%. De acordo com o desenho minimax em duas fases,¹³ seis respostas entre os primeiros 19 pacientes seriam necessárias a fim de incluir toda a coorte.

EXPRESSÃO DE EZRINA

A expressão de ezrina foi analisada por imunistoquímica em cortes de blocos de parafina provenientes de material de biópsias fixado em formalina, conforme descrito anteriormente.⁷ Resumidamente, os cortes foram incubados por uma noite com o anticorpo anti-ezrina (clone 3C12, NeoMarkers®) e foram expostos ao anticorpo secundário avidina-biotina-peroxidase (LSAB, K690, Dako). Cortes de placenta serviram como controle utilizando os mesmos procedimentos com e sem o anticorpo primário. Marcação citoplasmática em pelo menos em 1% das células tumorais foi considerada positiva.

■ RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES

Neste estudo de fase II uni-institucional, 25 pacientes foram selecionados entre agosto de 2005 e janeiro de 2007 e 20 foram incluídos (Figura 1), sendo 13 META e sete LOCA (em cinco destes sete pacientes, havia envolvimento neurovascular pelo tumor primário) (Tabela 1). A mediana de tempo desde o diagnóstico inicial até a inclusão no estudo foi de 2,4 meses (0,6-30 meses).

ADERÊNCIA AO TRATAMENTO

No total, 105 ciclos foram administrados, 54 na primeira fase e 51 na segunda. Quatorze pacientes (70%) receberam toda a QT planejada. Seis pacientes META não completaram o protocolo devido à progressão de doença (três pacientes), mortes precoces (dois pacientes) e por decisão dos investigadores (um paciente). Neste último caso, a DOXO foi interrompida devido à tosse após um único ciclo. Este paciente apresentava uma fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) pré-tratamento de 58% e hipocontratilidade difusa do miocárdio. Ele passou por uma nova avaliação da FEVE, que se manteve inalterada, tornou-se assintomático e recebeu seis ciclos IFO na dose de 10 g/m². Ele apresentou doença estável e foi submetido à ressecção de metástases pulmonares.

Uma mediana de seis ciclos (1-7) foram administrados por paciente. As intensidades de doses medianas para DOXO e IFO para toda a coorte foi de 42 mg/m²/semana (27-45) e 3,6 g/m²/semana (1,3-4,1), respectivamente, o que correspondeu a 93% (61-101) e 87% (32-100) da intensidade de dose planejada.

TABELA 1. Características dos pacientes.

	META ^a	LOCA ^b	Total
	N (%)	N (%)	N (%)
Total	13 (65)	7 (35)	20 (100)
Sexo			
Masculino	7 (35)	5 (25)	12 (60)
Feminino	6 (30)	2 (10)	8 (40)
Idade (anos)			
Mediana	47	28	39
Variação	26-60	25-45	25-60
Desempenho clínico (ECOG)			
0	4	4	8
1	6	3	9
2	3	0	3
Histologias			
Sinovial	1	4	5
Leiomiossarcoma	5	0	5
Sem outras especificações	2	2	4
Fibrohistiocitoma maligno	2	0	2
Mixóide	1	1	2
Outras ^c	1	1	2
Sítio primário			
Extremidade inferior	3	5	8
Retroperitônio	5	0	5
Extremidade superior	2	2	4
Outros ^d	3	0	3
Diâmetro do tumor (cm)			
Mediana	12,4	11,7	12
Variação	2-18	6,1-15	2-18
Sítios de metástases			
Pulmões	11	NA	11
Linfonodo	5	NA	5
Fígado	4	NA	4
Ossos	4	NA	4
Outros ^e	4	NA	4
Número de sítios de metástases			
1	5	NA	5
2	3	NA	3
≥ 3	5	NA	5

^a META: doença metastática

^b LOCA: doença localmente avançada

^c Epitelióide, tumor maligno da bainha neural periférica

^d Pulmões, útero, couro cabeludo

^e Baço, adrenal, pleura

NA: não aplicável

RESPOSTA OBJETIVA

Na análise por intenção de tratar, observamos três respostas parciais, 10 doenças estáveis e sete progressões de doença, traduzindo-se numa TR de 15% (3 de 20). Como mencionado anteriormente, esta TR ficou aquém das seis respostas necessárias para completar recrutamento, determinando o

TABELA 2. Incidência de eventos adversos em > 5 ciclos.

Evento	Graus 1 - 4 (N)			
	1	2	3	4
Não hematológicas				
Alopecia	7	12	NA	NA
Anorexia	6	6	0	0
Astenia	1	16	4	0
Cefaleia	4	5	0	0
Colite	0	0	0	1
Constipação	5	16	1	0
Dermatite	9	5	0	0
Diarreia	7	1	3	0
Disgeusia	8	5	0	0
Disúria	6	1	0	0
Dor	0	7	0	0
Enzimas canaliculares	34	5	2	0
Hematúria	12	2	2	0
Hipobicarbonatemia	13	0	0	0
Hipocalemia	6	0	3	0
Infecção	3	1	0	0
Mão-pé	6	0	1	0
Mucosite	17	12	3	0
Náuseas	23	15	3	0
Perda de peso	7	3	0	0
Proteinúria	7	2	0	0
Tosse	3	6	0	0
Tromboembolismo	NA	0	4	2
Transaminases	18	3	1	0
Vômitos	20	8	6	0
Hematológicas				
Anemia	41	20	5	0
Leucopenia	4	5	6	0
Linfopenia	9	4	3	0
Neutropenia	4	5	6	1
Neutropenia febril	NA	NA	5	1
Trombocitopenia	7	3	2	0

NA: não aplicável

encerramento precoce da inclusão de pacientes em 31 de janeiro de 2007. Os subtipos histológicos dos pacientes que responderam foram sarcoma sinovial, sarcoma sem outras especificações (SOE) e fibrohistiocitoma maligno (FHM).

SOBREVIDA GLOBAL E SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO

O fechamento das informações de sobrevida foi em 31 de agosto de 2007. Após um seguimento mediano de 11 meses, com 10 pacientes vivos, a sobrevida livre de progressão (SLP) e a sobrevida global (SG) foram de 8,1 meses (1,5-22,6) e 20,1 meses (2,3-22,6), respectivamente. Como era de se esperar, a análise de subgrupo mostrou SLP mais longa para os pacientes LOCA em relação aos

TABELA 3. Relação entre histologia e expressão de ezrina.

Histologia	Expressão de ezrina
Leiomiossarcoma	+++
Leiomiossarcoma	0
Leiomiossarcoma	0
Leiomiossarcoma	0
Sinovial	++++
Sinovial	+++
Sinovial	++
Sinovial	+
Sinovial	+
Sem outras especificações	++
Sem outras especificações	0
Sem outras especificações	0
Sem outras especificações	0
Fibrohistiocitoma maligno	+
Fibrohistiocitoma maligno	0
Mixóide	+++
Mixóide	0
Epitelióide	+
TMBNP ^a	0

^a Tumor maligno da bainha neural periférica

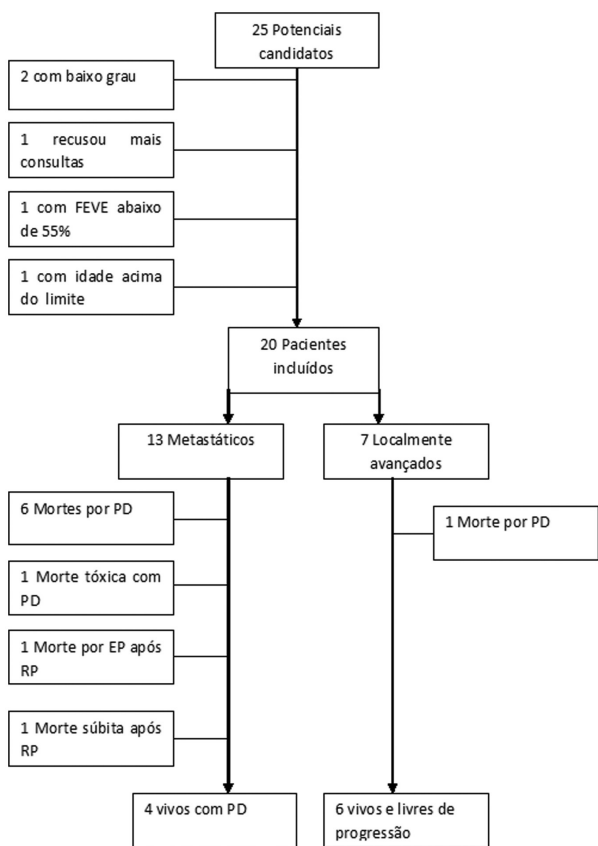
pacientes META, não tingida versus 6 meses, HR 0,07 (IC95% 0,04-0,43), $p = 0,0005$ (Figura 2). A SG também foi mais longa entre os pacientes LOCA vs. META, não atingida versus 8,6 meses, HR 0,12 (IC95% 0,06-0,78), $p = 0,01$ (Figura 3). Nenhum paciente com histologia sinovial havia morrido no momento da análise de sobrevida, o que se traduziu em sobrevida mais longa em comparação com outras histologias, SG não atingida versus 14,2 meses, HR 0,00 (IC95% 0,05-0,78), $p = 0,02$. O mesmo ocorrendo para os pacientes com idade até 45 anos em relação aos mais velhos, SG 20,1 meses versus 4,2 meses, HR 0,32 (IC95% 0,03-0,99), $p = 0,04$.

3.5. Eventos adversos, eventos adversos sérios e mortes

As toxicidades que ocorreram em pelo menos cinco ciclos estão descritas na Tabela 2. Toxicidades graus 3/4, predominantemente hematológicas, ocorreram em 76 de 105 ciclos, em 18 pacientes. Apenas um toxicidade não hematológica grau 4 (colite) foi observada. Uma encefalopatia grau 1 e uma grau 2 revertidas espontaneamente foram observadas. Nenhum paciente apresentou insuficiência renal, entretanto, uma hematúria grau 3 IFO-induzida ocorreu, exigindo a redução da dose de QT, como descrito anteriormente. Entre 16 pacientes avaliáveis, três apresentaram cardiotoxicidade, duas de grau 1 e uma de grau 3.

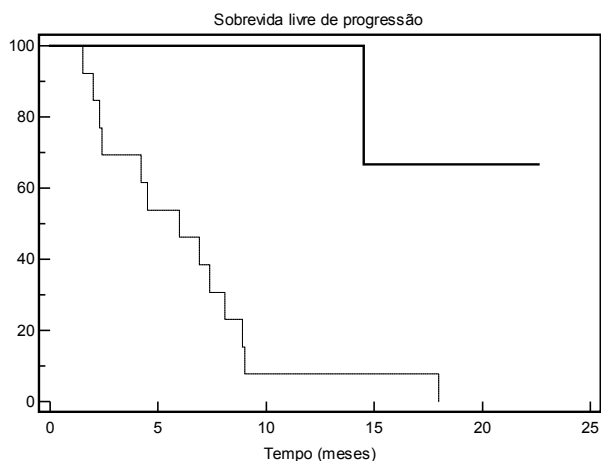
A única morte por toxicidade ocorreu 1,9 mês após o terceiro ciclo de DOXO em um paciente de 60 anos devido à colite.

FIGURA 1. Inclusão dos pacientes



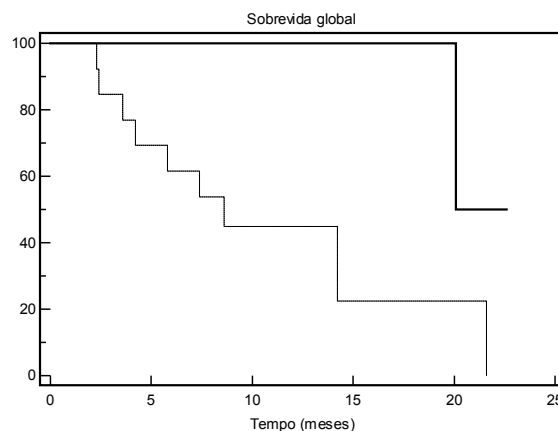
FEVE - Fração de ejeção ventricular esquerda. PD - Progressão de doença. EP - Embolia pulmonar. RP - Resposta parcial.

FIGURA 2. Sobrevida livre de progressão de acordo com o estadiamento.



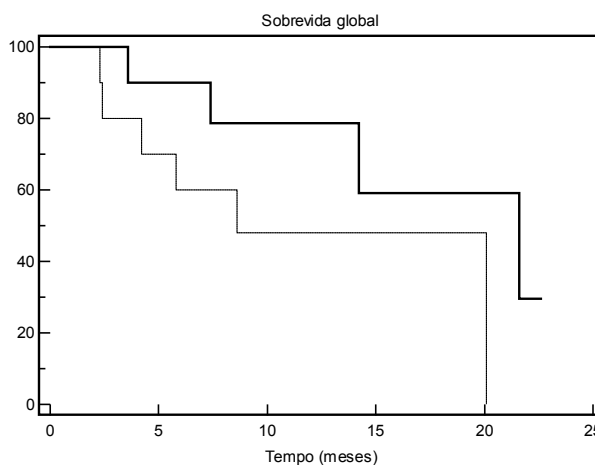
Sobrevida livre de progressão mediana de pacientes com sarcoma de partes moles de alto grau com doença localmente avançada, não atingida, comparada com seis meses naqueles pacientes com doença metastática; HR 0,07, IC 95%, 0,04-0,43; p=0,0005.

FIGURA 3. Sobrevida global de acordo com o estadiamento.



Sobrevida global mediana de pacientes portadores de sarcoma de partes moles de alto grau com doença localmente avançada, não atingida, comparada com 8,6 meses naqueles pacientes com doença metastática; HR 0,12, IC 95%, 0,06-0,78; p=0,01.

FIGURA 4. Sobrevida global de acordo com expressão de ezrina.



Sobrevida global mediana de pacientes portadores de sarcomas de partes moles de alto grau cujos tumores foram classificados como positivos para ezrina, 21,1 meses, comparada com 8,6 meses naqueles pacientes com ausência de expressão; HR 0,39; IC 95% 0,08 - 1.31; p=0.11.

Três mortes precoces ocorreram sem sinais de toxicidade: a primeira em uma paciente de 59 anos que morreu por progressão de doença pulmonar após ter recebido um ciclo DOXO, a segunda em um paciente de 58 anos que apresentou morte súbita antes de completar três semanas do último ciclo do protocolo e a terceira em um paciente de 47 anos, que não sobreviveu a uma embolia pulmonar após o primeiro ciclo de IFO. Outros cinco pacientes apresentaram complicações tromboembólicas não fatais: duas trombozes venosas profundas (TVP's) de grau 3 e uma embolia pulmonar grau 4 no grupo META e duas TVP's de grau 3 no grupo LOCA. Todos os casos de TVP foram documentadas no membro acometido pelo tumor primário.

EXPRESSION DE EZRINA

A expressão ezrina foi positiva em 10 pacientes. Não houve correlação entre a positividade para ezrina e resposta ou presença de necrose. Surpreendentemente, todos os cinco pacientes com histologia sarcoma sinovial expressaram positividade para ezrina, o que resultou em significância estatística de acordo com o teste de Fisher, com $p = 0,03$ (Tabela 3). Como pode ser observado na Figura 4, uma tendência à sobrevida mais longa foi observada nos pacientes com expressão positiva para ezrina em comparação com aqueles pacientes com ausência de expressão, 21,1 meses versus 8,6 meses, HR 0,39 (IC95% 0,08-1,31), $p = 0,11$.

■ DISCUSSÃO

Nesse estudo prospectivo de fase II, investigando o papel de QT em DD de DOXO/IFO em SPM de alto grau, o recrutamento dos pacientes foi interrompido antes do previsto pela baixa taxa de resposta. Diferente do esperado, nenhum paciente com doença localmente avançada apresentou resposta objetiva. Por outro lado, dois dos três pacientes com doença metastática que apresentaram resposta vieram a falecer precocemente, levantando a questão se taxa de resposta seria um desfecho adequado para estudos futuros envolvendo pacientes com sarcomas de partes moles.

Apesar de uma elevada incidência de toxicidades graus 3 e 4, o índice de neutropenia febril estava de acordo com a literatura.¹⁴ Isso ocorreu apesar do patamar de neutrófilos de 1000/dL e de apenas sete dias de filgrastima. O uso de suporte hematopoiético tem sido relacionado a desfecho desfavorável.¹⁵ A administração da IFO em duas horas, distribuída em cinco dias, pode ter diminuído a incidência de toxicidade renal e neurológica. Quanto a cardiotoxicidade, a incidência foi semelhante à observada em outros estudos.^{4,14} A incidência elevada de eventos tromboembólicos sugere que fatores mecânicos associados a um desequilíbrio no sistema pró-coagulante determinado pela quimioterapia¹⁶ podem ter sido potencializados pela administração de quimioterapia em DD. Todas essas nuances têm implicações de ordem prática.

A população de pacientes jovens com sarcoma sinovial localmente avançado apresentou sobrevida mais longa. Acreditamos que esse achado não se confirmaria numa análise multifatorial, sem poder estatístico nessa pequena população. Consideramos hipotético que esse achado tenha sido determinado pela estratégia sequencial. Para toda a população, a SG foi superior àquelas observadas nos estudos com a mesma estratégia de dose densa.^{4,5} Uma justificativa para isso seria a inclusão de mais pacientes com doença potencialmente ressecável, histologia sinovial, além da exclusão de carcinossarcomas e sarcoma de células claras, histologias conhecidamente mais responsivas à cisplatina¹⁷ (ausente

neste protocolo) ou insensíveis a qualquer tratamento sistêmico.¹⁸ Por fim, o uso profilático de eritropoetina em um desses estudos⁸ pode ter influenciado negativamente a SG.¹⁹ Limitações de ordem estatística, além da heterogeneidade das populações, comprometem conclusões baseadas em comparações diretas entre os estudos em SPM.

Num cenário de incertezas nos quais os pacientes com SPM estão inseridos, algumas questões emergem: 1) Existem pacientes que se beneficiam de DOXO e IFO na primeira linha? 2) Seriam esses pacientes aqueles com pior prognóstico? 3) Qual a melhor ferramenta para essa identificação? A resposta para as duas primeiras questões poderia ser “talvez” e para a última, utilizaremos subtipos histológicos selecionados como subsídio para discussão. Pacientes portadores de leiomiossarcomas podem apresentar taxa de resposta tão baixa quanto zero,²⁰ em contraste com sarcoma sinovial que pode ser especialmente sensível à IFO com TR de 100%.²¹ Além da histologia, o tamanho e o grau do tumor representam aspectos anatomopatológicos importantes do ponto de vista prognóstico. Entretanto, mesmo pacientes com tumores de mesma histologia, tamanho e grau podem apresentar sobrevidas diferentes. No sentido de diminuir esta limitação, a incorporação de análise de expressão genética permitiu melhor diagnóstico,²² predição de prognóstico²³ e a identificação de alvos moleculares para o desenvolvimento de novas drogas.²⁴ Talvez esta seja a resposta para a terceira questão, pois o exercício científico mostrou que o tratamento de populações não selecionadas de pacientes pode obscurecer o benefício de determinado tratamento e isso é indubitavelmente aplicável para sarcomas de partes moles.

Com o objetivo de separar o joio do trigo, testamos a ezrina e observamos imunorreatividade positiva em metade dos casos. A análise de sobrevida sugeriu que a positividade é um marcador de melhor prognóstico, à semelhança do carcinoma de ovário,²⁵ resultado oposto ao descrito em SPM, possivelmente pela incomum frequência de 70% de histologias FHM.⁷ Em nosso estudo, todos os pacientes com histologia sinovial foram positivos para ezrina, levantando a possibilidade de um papel diferente desempenhado pela molécula em cada modelo tumoral de SPM. Em concordância com essa hipótese, o único paciente com histologia sinovial positivo para ezrina, do estudo anteriormente citado, apresentou SG de 16 meses,⁷ um desfecho que pode ser considerado favorável. Ainda nesse contexto, uma paciente portadora de leiomiossarcoma incluída em nosso estudo apresentou SG de 14,2 meses, superior à mediana de 8,2 meses observada nos outros tumores de mesma histologia e negativos para ezrina. Estes resultados ressaltam a importância da ezrina e a necessidade de confirmação de seu papel prognóstico em estudos futuros.

Podemos concluir que quimioterapia em dose densa baseada em DOXO/IFO não deve ser empregada rotineiramente em populações não selecionadas de SPM de alto grau. Entretanto, a individualização do tratamento se tornou o novo paradigma em oncologia e este estudo gera a hipótese da existência de uma população restrita de pacientes jovens portadores de sarcoma sinovial, localmente avançados, para os quais o emprego de um protocolo de tratamento sequencial traga ganho de sobrevida. Estudos futuros devem encontrar protocolos com o melhor equilíbrio entre eficácia e segurança.

■ CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que não apresentam nenhum conflito de interesse, pessoal ou financeiro, com pessoas ou empresas que pudessem inapropriadamente influenciar o estudo.

■ AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, onde os exames de imagem foram realizados, analisados e revisados.

■ ESCLARECIMENTOS

Este estudo foi fruto de pesquisa clínica para a defesa de tese de doutorado do autor principal pelo programa de Oncologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Este artigo foi um dos ganhadores do prêmio SBOC/ASCO de 2011, tendo prevista a publicação na Revista da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica.

Como o artigo já havia sido submetido à revista *Sarcoma* (um dos critérios de elegibilidade), o mesmo foi aceito para publicação em maio de 2011, posteriormente ao resultado do referido prêmio, sendo publicado em junho do ano passado, conforme referência: *Sarcoma* 2011;2011;984340. Epub 2011 Jun 30. PMID: 21785570 [PubMed] PMCID: PMC3140044. doi:10.1155/2011/984340

■ REFERÊNCIAS

- Bramwell VH, Anderson D, and Charette ML. Doxorubicin-based chemotherapy for the palliative treatment of adult patients with locally advanced or metastatic soft tissue sarcoma. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003;3: CD003293.
- Yalcin B, Pamir A, Buyukcelik A, et al. High-dose ifosfamide with hematopoietic growth factor support in advanced bone and soft tissue sarcomas. *Exp Oncol* 2004;26:320-5.
- Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/ Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003;21:1431-9.
- Maurel J, Fra J, López-Pousa A, et al. Sequential dose-dense doxorubicin and ifosfamide for advanced soft tissue sarcomas: a Phase II trial by the Spanish Group for Research on Sarcomas (GEIS). *Cancer* 2004;100:1498-506.
- Maurel J, López-Pousa A, de Las Peñas R, et al. Efficacy of sequential high-dose doxorubicin and ifosfamide compared with standard-dose doxorubicin in patients with advanced soft tissue sarcoma: an open-label randomized phase II study of the Spanish Group for Research on Sarcomas. *J Clin Oncol* 2009;27:1893-8.
- Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, Tozer R, Figueredo A, and Ghert M. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer* 2008;113: 573-81.
- Wheng WH, Ahlén J, Aström K, Lui WO, Larsson C. Prognostic impact of immunohistochemical expression of ezrin in highly malignant soft tissue sarcomas. *Clin Cancer Res* 2005;11:6198-204.
- Martin TA, Harrison G, Mansel RE, and Jiang WG. The role of the CD44/ezrin complex in cancer metastasis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2003;46:165-86.
- Gautreau A, Pouillet P, Louvard D, and Arpin M. Ezrin, a plasma membrane-microfilament linker, signals cell survival through the phosphatidylinositol 3-kinase/akt pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1999;96:7300-05.
- Yu Y, Khan J, Khanna C, Helman L, Meltzer PS, and Merlino G. Expression profiling identifies the cytoskeletal organizer ezrin and the developmental homeoprotein six-1 as key metastatic regulators. *Nature Medicine* 2004;2:175-81.
- Khanna C, Wan X, Bose S, et al. The membrane-cytoskeleton linker ezrin is necessary for osteosarcoma metastasis. *Nat Med* 2004;10:182-6.
- Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-16.
- Simon R. Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. *Control Clin Trials* 1989;10:1-10.
- Leyvraz S, Herrmann R, Guillou L, et al. Treatment of advanced soft-tissue sarcomas using a combined strategy of high-dose ifosfamide, high-dose doxorubicin and salvage therapies. *Br J Cancer* 2006;95:1342-7.
- Morales-Arias J, Meyers PA, Bolontrade MF, et al. Expression of granulocyte-colony-stimulating factor and its receptor in human Ewing sarcoma cells and patient tumor specimens: potential consequences of granulocyte-colony-stimulating factor administration. *Cancer* 2007;110:1568-77.
- Kirwan CC, McDowell G, McCollum CN, Kumar S, Byrne GJ. Early changes in the haemostatic and procoagulant systems after chemotherapy for breast cancer. *Br J Cancer* 2008;99:1000-6.
- Sutton G, Brunetto VL, Kilgore L, et al. A phase III trial of ifosfamide with or without cisplatin in carcinosarcoma of the uterus: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2000;79:147-53.
- Ferrari A, Casanova M, Bisogno G, et al. Clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses in pediatric patients: a report from the Italian and German Soft Tissue Sarcoma Cooperative Group. *Cancer* 2002;94:3269-76.
- Saintigny P, Besse B, Callard P, et al. Erythropoietin and erythropoietin receptor coexpression is associated with poor survival in stage I non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:4825-31.
- Le Cesne A, Antoine E, Spielmann M, et al. High-dose ifosfamide: circumvention of resistance to standard-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. *Journal of Clinical Oncology* 1995;13:1600-8.
- Rosen G, Forscher C, Lowenbraun S, et al. Synovial sarcoma: uniform response of metastases to high dose ifosfamide. *Cancer* 1994;73:2506-11.
- Nielsen TO, West RB, Linn SC, et al. Molecular characterization of soft tissue tumours: a gene expression study. *Lancet* 2002;359:1301-7.
- Francis P, Namlø HM, Müller C, et al. Diagnostic and prognostic gene expression signatures in 177 soft tissue sarcomas: hypoxia-induced transcription profile signifies metastatic potential. *BMC Genomics* 2007;8:73-88.
- Barretina J, Taylor BS, Banerji S, et al. Subtype-specific genomic alterations define new targets for soft-tissue sarcoma therapy. *Nature Genetics* 2010;42:715-21.
- Moilanen J, Lassus H, Leminen A, Vaheri A, Bützow R, Carpén O. Ezrin immunoreactivity in relation to survival in serous ovarian carcinoma patients. *Gynecol Oncol* 2003;90:273-81.